



Actualización en Metabolismo Óseo y Mineral

Carbonato de Sevelamer

Efectos del Carbonato de Sevelamer vs. los Quelantes a Base de Calcio
sobre las Partículas de Calciproteínas

Efectos del Carbonato de Sevelamer vs. los Quelantes a Base de Calcio sobre las Partículas de Calciproteínas

En comparación con el tratamiento con carbonato de calcio, el uso de un quelante sin calcio como el sevelamer durante 24 semanas, se asoció con niveles séricos inferiores de partículas de calciproteína que contienen fosfato de calcio amorfo, y con reducción de la velocidad de la onda de pulso aórtico y de la inflamación sistémica.

Introducción

La hiperfosfatemia se asocia con riesgo aumentado de mortalidad y enfermedad cardiovascular en la enfermedad renal en etapa terminal, aunque se desconoce la relación causal. Las partículas de calciproteína (CPP), complejos coloidales de fosfato de calcio y de fetuína A –proteína de unión a minerales–, son mediadores potencialmente modificables de la toxicidad del fosfato en pacientes con enfermedad renal. Estos complejos chaperona cumplen un papel semejante a las apolipoproteínas que transportan a los lípidos insolubles. Las CPP pueden ser tóxicas, ya que provocan inflamación, daño endotelial y mineralización ectópica según el tipo y la cantidad de las partículas presentes. Para disminuir la fosfatemia es frecuente el uso de quelantes del fosfato. Si bien los estudios de observación y de cohortes indicaron tasas de mortalidad más bajas en pacientes tratados con quelantes, no se encontró una relación con los niveles séricos de fosfato y no se cuenta con ensayos prospectivos controlados con placebo. Los quelantes a base de calcio, como el carbonato de calcio (CC), son los más utilizados en todo el mundo, pero si bien pueden mejorar la fosfatemia, pueden aumentar la carga de calcio. De hecho, algunas investigaciones encontraron que este tipo de quelantes se asociaron con una progresión de la calcificación cardiovascular. Los quelantes sin calcio, como el sevelamer, no tienen este riesgo y pueden brindar beneficios adicionales no relacionados con la disminución del fosfato, por medio de sus efectos hipolipemiantes y antiinflamatorios.

Se compararon los efectos del CC y del sevelamer sobre los niveles de CPP en pacientes tratados con hemodiálisis (HD) durante 24 semanas. La hipótesis de estudio fue que el tratamiento con sevelamer lograría mayores reducciones en las CPP que contienen fosfato de calcio amorfo (CPP-1) y las CPP que contienen hidroxiapatita (CPP-2) debido a la reducción de la carga de calcio y los efectos pleiotrópicos antiinflamatorios.

Métodos

El diseño del estudio fue multicéntrico, aleatorizado, prospectivo, de 3 grupos paralelos, de tipo abierto y se realizó en un único centro, *Royal Melbourne Hospital*, Australia, entre marzo de 2017 y marzo de 2018.

Los criterios de inclusión clave fueron pacientes de más de 18 años que requieren HD 2 o 3 veces por semana durante menos de 6 horas por sesión; acceso vascular establecido; niveles de hormona paratiroidea intacta sérica de 200 pmol/l o menos, y más de 100 pmol/l; actividad de fosfatasa alcalina de 200 U/l o menos. Los participantes elegibles comenzaron con un período de preinclusión de 13 semanas que consistió en un período de reposo farmacológico de 1 semana, seguido por 12 semanas de tratamiento con CC. Un total de 31 pacientes estables en HD se dividieron al azar para recibir hidrocloreto de sevelamer (HS), carbonato de sevelamer (CS) o CC durante 24 semanas, en una relación 1:1:1. Se revisó mensualmente la bioquímica sérica prediálisis y se recolec-

taron los datos demográficos y clínicos basales. Se utilizó el *Charlson Comorbidity Index* para evaluar la carga de comorbilidad general. Se tomaron muestras de sangre venosa sin ayuno, menos de 1 hora antes de iniciar la HD en cada visita, y se determinaron los niveles en suero de fosfato, albúmina, calcio, magnesio, bicarbonato, hormona paratiroidea intacta (1-84), fosfatasa alcalina y proteína C-reactiva. Los niveles séricos de CPP-1 y CPP-2 se midieron mediante un ensayo basado en sonda fluorescente. Las concentraciones séricas de citoquinas inflamatorias (interleuquina [IL]-1b, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17p20 y factor de necrosis tumoral alfa [TNF-alfa]) se analizaron mediante citometría de flujo. Las visitas de seguimiento se realizaron en una sesión de diálisis de mitad de semana, durante la semana 13 (pesquisa), la semana 12 (después del reposo farmacológico), la semana 0 (línea de base), la semana 12 y la semana 24. El cumplimiento terapéutico se evaluó con el recuento de comprimidos en cada consulta de seguimiento y se consideró adhesión terapéutica si se ingirieron más del 80% de los fármacos recetados. Se determinó la velocidad de la onda de pulso aórtico mediante un operador único y se midió la propensión a la calcificación del suero (prueba T50).

Los criterios principales de valoración fueron los niveles séricos de CPP-1 y CPP-2 a las 24 semanas en todos los pacientes tratados con sevelamer (HS más CS), en comparación con los tratados con CC. Los criterios de valoración secundarios fueron los efectos sobre la velocidad de la onda de pulso aórtico y las concentraciones séricas de citoquinas inflamatorias (IL-6, IL-8) a las 24 semanas.

Resultados

Las características basales y los parámetros bioquímicos iniciales fueron similares entre los grupos. En general, los participantes fueron en su mayoría hombres (81%) y de raza blanca (68%), con una edad promedio de 67 ± 14 años. Si bien la diabetes mellitus y la enfermedad cardiovascular subyacente fueron prevalentes en ambos grupos de tratamiento, la prevalencia de diabetes fue numéricamente superior, aunque levemente, en el grupo de CC. La carga global de comorbilidad según el *Charlson Comorbidity Index*, mostró puntajes similares en todos los grupos de tratamiento. Las dosis promedio de los fármacos fueron de 22 g/día para el grupo de CC, 2,8 g/día para el grupo de HS y 3 g/día para el grupo de CS. Las tasas de interrupción del tratamiento fueron similares entre los grupos, y el trasplante renal representó 4 de los 7 retiros del estudio. No se perdieron pacientes durante el seguimiento y ninguno presentó un evento adverso grave.

Los niveles de CPP-1 en suero, pero no de CPP-2, fueron inferiores en aquellos asignados al azar a sevelamer (HS más CS), en comparación con el grupo de CC a las 24 semanas (–70%, intervalo de confianza [IC] del 95%: –90% a –15%, $p = 0.02$). En el análisis de subgrupos, este efecto se limitó a

Tabla 1. Cambios en la velocidad de la onda del pulso aórtico durante 24 semanas en el ensayo SCaRF.

Grupo de tratamiento	Basal		Semana 12		Semana 24		Efecto del tratamiento dentro del grupo (IC 95%)	Valor de p	Efecto estimado del tratamiento vs. CC (IC 95%)	Valor de p
	N	media (DE)	N	media (DE)	N	media (DE)				
PWV, m/s										
CC	8	8.9 (1.7)	8	9.4 (1.7)	8	10.2 (1.9)	1.1 (0.2 to 2.0)	0.01	—	—
HS+CS	15	9.2 (1.0)	12	8.6 (1.0)	13	7.9 (0.8)	-0.9 (-1.4 to -0.5)	0.01	-2.0 (-2.9 to -1.1)	0.01
HS	9	9.5 (0.9)	6	8.7 (0.6)	7	8.2 (0.9)	-1.0 (-1.7 to -0.3)	0.01	-2.0 (-3.0 to -0.9)	0.01
CS	6	8.9 (1.1)	6	8.5 (1.3)	6	7.7 (0.8)	-1.0 (-1.7 to -0.3)	0.01	-2.1 (-3.2 to -1.0)	0.01

CC, carbonato de calcio; CS, carbonato de sevelamer; SCaRF, Sevelamer contra el Calcio para Reducir el Contenido de Partículas de Calciproteína que Contienen Fetuina-A en la Diálisis; HS, hidrocloreuro de sevelamer; PWV, velocidad de la onda de pulso (pulse wave velocity); IC 95%, intervalo de confianza del 95%; DE, desviación estándar. Los valores de PWV se expresaron como media (DE) con la utilización de todos los datos disponibles (N). Los análisis de efectos mixtos se ajustaron para la presión arterial media, la frecuencia cardíaca y la PWV inicial.

los que recibieron CS (-83.4%, IC 95%: -95.7% a -36.8%, p = 0.01). Sin embargo, los niveles séricos de CPP-1 se redujeron en los individuos que recibieron SH, frente a CC en la semana 12 (-74%, IC 95%: -89% a -40%, p = 0.002). La velocidad de la onda de pulso aórtico y los niveles de IL-8 también fueron inferiores en aquellos que recibieron sevelamer, en comparación con CC, a las 24 semanas (-2 m/s, IC 95%: -2.9 a -1.1; -57%, IC 95%: -73% a -30%, respectivamente, ambos p = 0.01). Los marcadores convencionales del metabolismo mineral (concentraciones de fosfato sérico, calcio, albúmina, hormona paratiroidea intacta, magnesio y fosfatasa alcalina) permanecieron estables en todos los grupos de tratamiento. La propensión a la calcificación del suero (prueba T50), una lectura funcional de la capacidad del suero de un paciente para resistir la formación *de novo* de CPP-2 cuando se enriquece con calcio y fosfato exógenos *ex vivo*, aumentó (es decir, se redujo la propensión) entre los niveles iniciales y las 24 semanas, en los tratados con CC y ambos grupos de sevelamer; no hubo diferencias significativas entre los grupos a las 24 semanas.

Discusión y conclusión

Según los autores, el suyo es el primer ensayo controlado y aleatorizado que comparó los efectos del sevelamer y el CC sobre los niveles de CPP en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal, bajo HD de mantenimiento. Después de 24 se-

manas, los niveles séricos de CPP-1 fueron, en promedio, un 70% más bajos en las personas tratadas con sevelamer (HS más CS) que en las que recibieron CC. En los análisis secundarios, el tratamiento con sevelamer (HS o CS) se asoció con concentraciones séricas inferiores de IL-8 y menor velocidad de la onda de pulso aórtico, en comparación con el tratamiento con CC, pero solo los pacientes tratados con CS tenían niveles séricos inferiores de CPP-1 a las 24 semanas. Los niveles séricos de CPP-1 fueron, sin embargo, significativamente inferiores en los pacientes tratados con SH a las 12 semanas, en comparación con el grupo de CC, lo que indica una diferencia en la cinética de acción sobre la CPP entre las formulaciones de sevelamer. La disminución concomitante de IL-8 y de la velocidad de la onda de pulso aórtico con el sevelamer, indica que puede contribuir a reducir la inflamación y mejorar la función vascular. Los autores creen que los efectos potencialmente beneficiosos del sevelamer pueden deberse, en parte, a los efectos supresores directos de las CPP-1, así como a la evitación de la carga de calcio asociada con los quelantes a base de calcio. Es necesaria la realización de ensayos más grandes para validar estos hallazgos y para determinar si la reducción de los niveles de CPP en los pacientes en HD puede mejorar los desenlaces clínicos.

En conclusión; en comparación con el tratamiento con CC, el uso de sevelamer durante 24 semanas se asoció con niveles séricos inferiores de CPP-1 y reducción de la velocidad de la onda de pulso aórtico y de la inflamación sistémica.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2020
www.siic.salud.com

Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo

Effect of Sevelamer on Calciprotein Particles in Hemodialysis Patients: The Sevelamer Versus Calcium to Reduce Fetuin-A-Containing Calciprotein Particles in Dialysis (SCaRF) Randomized Controlled Trial

de

Smith E, Pan F, Holt S y colaboradores

integrantes de

Royal Melbourne Hospital, Parkville, Australia

El artículo original, compuesto por 16 páginas, fue editado por

Kidney International Reports 5(9):1432-1447, Sep 2020